

Object imaging using diffuse light

Publication number: JP9504964T

Publication date: 1997-05-20

Inventor:

Applicant:

Classification:

- International: A61B10/00; G01N21/17; G01N21/47; G01N21/64;
G01S17/87; G01S17/89; A61B10/00; G01N21/17;
G01N21/47; G01N21/64; G01S17/00; (IPC1-7):
A61B10/00; G01N21/17; G01N21/64

- European: G01N21/47S; G01N21/64H; G01S17/87; G01S17/89

Application number: JP19940512886T 19941031

Priority number(s): WO1994US12486 19941031; US19930145466
19931029

Also published as:

WO9512132 (A1)
EP0727053 (A1)
US5917190 (A1)
EP0727053 (A4)
EP0727053 (A0)

more >>

Report a data error e.e

Abstract not available for JP9504964T

Abstract of corresponding document: US5917190

PCT No. PCT/US94/12486 Sec. 371 Date Jul. 25, 1996 Sec. 102(e) Date Jul. 25, 1996 PCT Filed Oct. 31, 1994 PCT Pub. No. WO95/12132 PCT Pub. Date May 4, 1995 Imaging tumors using diffuse light. An imaging system includes a source of diffuse light for generating oscillatory diffuse photon density waves to illuminate an object, a detector for detecting diffuse photon density waves interacting with the object, and a computer interfaced with the detector for processing data corresponding to the photon density waves detected to determine at least a position of the object. In one embodiment, the turbid medium and the object have associated therewith at least one diffusion coefficient and the diffuse photon density waves which illuminate the object refract around the object as a result of their interaction with it, thereby producing a distorted wavefront that allows the computer to construct an image of the object. In another embodiment, a fluorescent object produces re-radiated diffuse photon density waves which allow the object to be imaged.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(2)

特表平9-504964

【特許請求の範囲】

- 1、 拡散光を使用して対象物を撮像する装置において、
振動拡散光子密度波を発生し対象物を照射する光源手段と、
拡散光子密度波が対象物と相互作用する結果として発生した拡散光子密度波を検出する検出手段と、
検出手段と連結され、検出手段により検出された光子密度波に対応するデータを処理し、対象物の少なくとも位置を決定する処理手段を備える撮像システム。
- 2、 混濁媒体と対象物は少なくとも1つの相互に関連する拡散係数を有し、対象物を照射する拡散光子密度波は、対象物との相互作用の結果、対象物の周囲で回折されるか、または対象物を透過して屈折されることにより歪み液面を生じ、検出手段が歪み液面を検出した後、処理手段は混濁媒体と対象物との上記の拡散係数を決定する請求項1記載のシステム。
- 3、 上記処理手段は歪み液面の伝播に対応する位相と振幅の等高線を構成し、さらに、位相と振幅の等高線から対象物の少なくとも位置を決定し、これにより対象物を撮像する請求項2記載のシステム。
- 4、 さらに、上記処理手段と連結され、対象物の位置を表示する表示手段を備える請求項3記載のシステム。
- 5、 上記光源手段が少なくとも1個のレーザを備え、上記検出手段が光倍増管と連結する光ファイバを備える請求項4記載のシステム。
- 6、 上記対象物が蛍光発光性であり、第1の波長を有する拡散光子密度波は対象物に蛍光発光をさせて第2の波長を有する再放射拡散光子密度波を発生し、検出手段が再放射拡散光子密度波を検出した後、処理手段が対象物を撮像することが可能となる請求項1記載のシステム。
- 7、 上記光源手段が対象物の周囲に向けられた複数のレーザを備え、該レーザは第1の波長の拡散光子密度波で対象物を交互に照射し、対象物に蛍光発光をさせる請求項6記載のシステム。
- 8、 上記検出手段は、対象物の近傍に配置された光ファイバと、該光ファイバに連結される光倍増管とを備える請求項7記載のシステム。

(3)

特表平9-504964

9. さらに、上記複数のレーザの各々と連結され、各レーザを交互に順次起動と停止の切り替え動作をするスイッチ手段と、スイッチ手段を介して上記複数のレーザと連結され、該レーザを駆動して第1の波長の拡散光子密度波を発生する高周波駆動手段とを備える請求項8記載のシステム。

10. さらに、上記処理手段と連結され、処理手段によって得られた対象物の位置を表示する表示手段を備える請求項9記載のシステム。

11. 上記光源手段は、対象物に対して空間位置をそれぞれ有する複数のレーザを備え、各レーザは撮像動作の間は常に特定の周波数の近傍の周波数域内の異なる周波数で変調されて、対象物周辺の各空間位置に関連するパワースペクトルを発生する請求項6記載のシステム。

12. さらに、上記検出手段および上記処理手段と連結され、各空間位置に対応するパワースペクトルを分析し、対象物の位置を決定する分析手段を備える請求項11記載のシステム。

13. さらに、上記処理手段と連結され、対象物の画像を表示する表示手段を備える請求項12記載のシステム。

14. 上記光源手段は、位相を有する複数光源のアレイを備える請求項6記載のシステム。

15. 上記アレイは互いに実質的に180度の位相ずれを有する少なくとも2個のレーザを備え、第1の波長を有する拡散光子密度波を発生し、該拡散光子密度波は打ち消し合うように干渉しあい振幅ヌルラインと該ヌルラインと交差する180度の位相ずれとを生じる請求項14記載のシステム。

16. 上記処理手段が画像を形成できるように、上記アレイが上記ヌルラインを走査する請求項15記載のシステム。

17. 拡散光を使用して混濁媒体における対象物を撮像する方法において、
対象物を振動拡散光子密度波で照射する工程と、
該拡散光子密度波が対象物と相互作用することにより生じる拡散光子密度波を検出する工程と、
検出された拡散光子密度波を分析することにより、混濁媒体の対象物の少なく

(4)

特表平9-504964

とも位置を決定する工程と

からなる撮像方法。

18. 上記混濁媒体と対象物は相互に関連する少なくとも1つの拡散係数を有し、対象物を照射する拡散光子密度波は、対象物との相互作用の結果、対象物の周囲で屈折されることにより歪み液面を生じ、この歪み液面を分析して、混濁媒体と対象物との上記拡散係数を決定する請求項17記載の撮像方法。

19. 上記決定工程が、歪み液面の伝播に対応する位相等高線を形成する工程と、位相等高線から対象物の少なくとも位置を決定することにより対象物を撮像する工程とを備える請求項18記載の撮像方法。

20. さらに、上記対象物の画像を表示する工程を備える請求項19記載の撮像方法。

21. 上記対象物が蛍光体であり、第1の波長を有する拡散光子密度波は対象物に蛍光発光をさせて第2の波長を有する再放射拡散光子密度波を発生し、この再放射拡散光子密度波を検出することにより対象物を撮像する請求項17記載の撮像方法。

22. 上記照射工程が、第1の波長の拡散光子密度波を発生する少なくとも2個の光源を用いて対象物を交互に照射し、対象物を蛍光発光させる工程を備える請求項21記載の撮像方法。

23. 上記照射工程は、各々が対象物に対して空間位置を有する少なくとも2個の拡散光子密度波の光源を用いて連続的に対象物を照射する工程を有し、各光源は特定周波数近傍の周波数域内でそれと対応する周波数を有し、対象物周辺の各空間位置に対応するパワースペクトルを発生する請求項21記載の撮像方法。

24. 上記照射工程は、位相を有する複数光源のアレイを用いて対象物を照射し、振幅スルラインを走査することにより対象物の画像を形成する工程を備える請求項21記載の撮像方法。

25. 混濁媒体内の対象物を撮像するシステムにおいて、

第1の所定波長の振動拡散光子密度波を用いて対象物を照射する光源手段と、

第2の波長の再放射拡散光子密度波を検出する検出手段と、

(5)

特表平9-504964

検出手段と連結され、第2の波長の再放射拡散光子密度波に対応するデータを処理し、混濁媒体内の対象物の少なくとも位置を決定する処理手段とを備える撮像システム。

26. 上記光源手段が、対象物の周囲に向けられた複数のレーザを備え、レーザは第1の波長の拡散光子密度波で対象物を交互に照射し、対象物を蛍光発光させる請求項25記載の撮像システム。

27. 上記検出手段は、対象物近傍に配置された光ファイバと、光ファイバに連結された光増倍管とを備える請求項26記載の撮像システム。

28. さらに、上記複数のレーザの各々と連結され、各レーザを交互に順次起動と停止の切り替え動作をするスイッチ手段と、スイッチ手段を介して上記複数のレーザと連結され、これらのレーザを駆動して第1の波長の拡散光子密度波を発生する高周波駆動手段とを備える請求項27記載の撮像システム。

29. さらに、上記処理手段と連結され、該処理手段によって得られた対象物の画像を表示する表示手段を備える請求項28記載の撮像システム。

30. 上記光源手段は、複数のレーザを備え、各レーザは対象物に対して空間位置を有し、各レーザは撮像動作の間は常に特定周波数の近傍の周波数域内での異なる周波数で変調され、対象物周辺の各空間位置に対応するパワースペクトルを発生する請求項25記載の撮像システム。

31. さらに、上記検出手段および上記処理手段と連結され、各空間位置に対応するパワースペクトルを分析し、対象物の位置を決定する分析手段を備える請求項30記載の撮像システム。

32. 上記処理手段と連結され、対象物の画像を表示する表示手段を備える請求項31記載の撮像システム。

33. 上記光源手段は位相を有する複数光源のアレイを備える請求項25記載の撮像システム。

34. 上記アレイは、互いに実質180度の位相ずれのある少なくとも2個のレーザを備え、第1の波長を有する拡散光子密度波を発生し、該拡散光子密度波は打ち消し合うように干渉しあい、上記レーザから等距離地点において振幅スル

(5)

特表平9-504964

ラインと180度の位相ずれを生じる請求項33記載の撮像システム。

35. 上記アレーが上記ヌルラインを走査することにより処理手段は画像を形成することが可能となる請求項34記載の撮像システム。

36. 混濁媒体における対象物を撮像する方法において、

対象物を第1の所定波長の振動拡散光子密度波で照射する工程と、

上記対象物に蛍光発光をさせて第2の波長を備える拡散光子密度波を再放射する工程と、

第2の波長を備える再放射拡散光子密度波を検出する工程と、

第2の波長を備える再放射拡散光子密度波を分析することにより、混濁媒体の上記対象物の少なくとも位置を決定する工程と

を備える撮像方法。

37. 上記照射工程が、第1の波長の拡散光子密度波を発生する少なくとも2個の光源を用いて対象物を交互に照射し、対象物に蛍光発光をさせる工程を備える請求項36記載の撮像方法。

38. 上記照射工程は、各々が対象物に対して空間位置を備える少なくとも2個の拡散光子密度波の光源を用いて連続的に対象物を照射する工程を有し、各光源は特定周波数近傍の周波数域内でそれと対応する周波数を有し、対象物周辺の各空間位置に対応するパワースペクトルを発生する請求項36記載の撮像方法。

39. 上記照射工程は、位相を有する複数の光源のアレーを用いて対象物を照射し、振幅ヌルラインを走査することにより対象物の画像を形成する工程を備える請求項36記載の方法。

40. 混濁媒体内の対象物を撮像する装置において、混濁媒体と対象物は相互に関連する拡散係数を有し、

振動拡散光子密度波を用いて対象物を照射する光源手段と、

対象物の周囲で屈折した拡散光子密度波の歪み波面を検出する検出手段と、

検出手段と連結され、上記拡散光子密度波の歪み波面に対応するデータを処理し、混濁媒体の上記対象物の少なくとも位置を決定する処理手段と

を備える撮像システム。

(7)

特表平9-504964

4 1. 上記処理手段は歪み液面の伝播に対応する位相等高線を形成し、更に該位相等高線から対象物の少なくとも位置を決定することにより対象物を撮像する請求項4 0記載の撮像システム。

4 2. さらに、上記処理手段と連結され、対象物の画像を表示する表示手段を備える請求項4 1記載の装置。

4 3. 上記光源手段が、少なくとも1つのレーザを備え、上記検出手段は光倍増管と連結する光ファイバを備える請求項4 2記載の装置。

4 4. 混濁媒体における対象物を撮像する方法において、該混濁媒体と対象物は相互に関連する拡散係数を有し、

対象物を振動拡散光子密度波で照射する工程と、

この拡散光子密度波を混濁媒体中の対象物の周囲で屈折させることにより、拡散光子密度波の歪み液面を生じる工程と、

拡散光子密度波の歪み液面を検出する工程と、

拡散光子密度波の歪み液面を分析することにより、混濁媒体の対象物の少なくとも位置を決定する工程と

を備える撮像方法。

4 5. 位置を決定する上記工程が、歪み液面の伝播に対応する位相等高線を形成する工程と、位相等高線から対象物の少なくとも位置を決定することにより対象物を撮像する工程を備える請求項4 4記載の撮像方法。

4 6. さらに、上記対象物の画像を表示する工程を備える請求項4 5記載の方法。

(8)

特表平9-504964

【発明の詳細な説明】

拡散光を用いた対象物撮像

発明の分野

本発明は一般的に対象物の撮像に関する。詳述すれば、本発明は、拡散光を用いた対象物撮像のための装置と方法とに関する。

発明の背景

人を苦しめている無数の疾病や疾患を診断したり把握するのに、ほぼ一世紀の長きにわたり医学の分野で対象物撮像技術が用いられている。このような撮像技術は、放射線天文学や、水中音波探知、レーダーなどの多様な分野や、裸眼には容易に見えず、従って調査しようがない対象物についての情報が必要なその他の分野でも使われている。医学用撮像技術には、例えばX線撮像法、陽電子放出断層撮影法（PET）、超音波撮像法、それによく知られている磁気共鳴撮像法（MRI）がある。

前述した全ての撮像技術では、狭窄域周波数の放射光で狙いの対象物を照射して、対象物からの反射光ないし出射光を検出器で検出している。この反射光ないし出射光を撮像アルゴリズムで処理して対象物についての有用な情報を得ている。

医学の用途では、例えばX線で撮像する場合にイオン化放射光を用いると、患者が長時間にわたって、あるいは、複数回にわたる撮像でその放射光に曝露された場合にはその患者の健康状態に著しい危険が伴う。また、これらの撮像技術の一部には侵襲法を用いるものがあり、その場合ではコストがかさむと共に、苦痛を伴っている。MRIなどのその他の技術では、一貫して有用な臨床結果をもたらしてくれない。

従って医学用撮像の分野では、撮像すべき対象物を含む媒体に対して可視光及び赤外線其自然散乱を利用し、安全で比較的高速な非侵襲法を開発することが注目されている。拡散光を利用した技術は、X線撮像ないしMRIなどその他の撮像法と併用することにより、診断を目的とした非常に有用な臨床用画像を得ることができる。

(9)

特表平9-504964

拡散光を利用した撮像法の進歩の大部分は、レーザーを用いた弾道照射(ballistic)法に注がれている。このような方法では、強力なパルスレーザーでサンプルを照射している。ほんの数回散乱された光子を計時ゲーティングしてその他の光子を排除することにより、媒体とそこにある対象物の光学吸収をマッピングすることができる。この方法は、割り当てられた時間ウィンドウが短く、光子がその「弾道的」軌道からそれるのが最も少ない場合に最も有効なものである。残念ながら、散乱されなかった光子の透過強度は、サンプルの厚みが増加するにつれて指数関数的に減少する。

弾道照射撮像法には前述の制約があることから、対象物が比較厚い場合でも低パワーのレーザーで高品質の画像を得るのは困難になっている。弾道照射撮像法については、ユー(K.M. Yoo)、リー(F. Lie)、アルファノ(R.R. Alfano)によるOptics Letters, Vol. 16, 1068(1991)や、ベナロン(D.A. Benaron)とスティーブンソン(D.K. Stevenson)によるScience, Vol. 259, 1463(1993)に開示されている。

拡散光を用いた撮像のためのもう一つの技術に光学位相変調法がある。この位相変調法では、低パワーの連続波長レーザーを用いて単一吸収体(複数)の位置探知が可能である。この方法によれば、吸収体のために変調的な位相移動を起こす光子密度波が振幅変調された光源により作られている。単一吸収体の場合では、歪みを解釈するのは容易である。しかし、さらに複雑な対象物の場合では、一般的分析が必要になってくる。

拡散光を用いた撮像については、チャンス(Chance)の米国特許第5,119,815号に開示されており、拡散光を生物学的撮像用途で適用している。このチャンスの特許では、広範囲の光学吸収特性を得るために均質な媒体についての拡散等式の解を得る方法が開示されている。検出強度の対数導関数の長時間極限が、吸収特性を直接生じるので、この方法は均質な媒体の場合には有効である。従って、均一な構造物の吸収特性は、チャンスの特許に開示されている方法と装置とで得ることができる。

拡散光を用いた撮像する別の試みとして、シンガー(Singer)等の米国特許第5,

(10)

特許平9-504964

070,455号に開示されたものがある。シンガー等のシステムでは、複数のセンサー位置（画素）で光の強度を測定し、各画素に初期吸収値ないし拡散係数を割り当てて各画素での強度の新たな集合を算出している。算出した強度は実際の強度と比較すると共に、得られた強度差を各画素ごとの吸収値ないし散乱値の相互作用を得るのに用いている。

シンガー等による方法では、吸収値ないし散乱値が急速に収束することはないから、沢山の相互作用が必要である。また、シンガー等によるシステムでは、多大な処理時間が必要で、しかも計算が成功する保証もない煩雑なモンテカルロ統計法を用いている。また、シンガー等による方法では、偽の局所的極小が発生することがあって、吸収特性について誤った結果を生じる。

このように拡散に散乱光を用いた従来の方法では、生物学系において信頼性のある画像を得るためのしっかりした撮像技術について当業界で長年にわたり痛感されている要望に応えていない。前述の諸問題点に対する解決策が、医学用撮像技術において今までなおざりになっていた。

発明の要旨

撮像法での前述した諸問題点は、拡散光を用いて混濁媒体中の対象物を撮像する本発明による方法と装置とにより克服されている。

本発明の好ましい実施の一形態では、対象物を照射する振動拡散光子密度波を発生する光源手段と、拡散光子密度波が対象物と干渉した結果として得られた拡散光子密度波を検出する検出手段と、該検出手段と連結されていて、その検出手段が検出した光子密度波に対応するデータを処理して対象物の少なくとも一つの位置を同定する処理手段とで撮像システムを構成している。混濁媒体と対象物とは少なくとも一つの拡散係数に関連して、対象物を照射する拡散光子密度波が対象物との相互作用の結果対象物により回折されるか、透過に伴って屈折して、これにより歪んだ波面を生ずるので、検出手段がその歪んだ波面を検出した後に処理手段が混濁媒体と対象物の拡散係数を同定する。より好ましくは、処理手段としては、歪んだ波面の伝播に対応する位相及び振幅の等高線(contour)を解釈し

て、この位相及び振幅の等高線から対象物の少なくとも一つの位置を同定するこ

(11)

特表平9-504964

とにより、対象物を撮像する。

本発明による撮像システムの別の形態では、表示手段を処理手段に接続して対象物の画像が表示されるようにすると共に、光源手段を少なくとも一つのレーザーで構成する一方、検出手段と光増倍管と接続した光ファイバで構成する。

本発明の別の観点では、蛍光対象物の撮像において、第1波長の拡散光子密度波で対象物に蛍光を発光させて第2波長の再放射拡散光子密度波を得、検出手段がこの再放射拡散光子密度波を検出した後に処理手段が対象物を撮像する。

蛍光発光の再放射拡散光子密度波を検出するようにした本発明の実施の形態においては、光源手段を複数のレーザーで構成するのが望ましく、その場合、複数のレーザーを対象物に向かって指向させて、第1波長の拡散光子密度波で当該対象物を交互に照射することにより、対象物をして蛍光を発光させる。検出手段としては、対象物近傍に配置した光ファイバと、該光ファイバと接続した光増倍管とで構成するのが望ましい。また、この撮像システムには、スイッチ手段とラジオ周波数駆動手段とを更に設けて、前記スイッチ手段は、各レーザーを交互に順に起動・停止すべく各レーザーと接続する一方、このスイッチ手段を介して前記ラジオ周波数駆動手段をレーザーに接続してレーザーを駆動することにより第1波長の拡散光子密度波を発生させる。

別の方法としては、対象物に対して空間位置を有する複数のレーザーを撮像システムにおいて用いてもよい。この場合、各レーザーは、撮像しているときは常時、特定の周波数を中心とする周波数域において異なる周波数で変調されるようにして、対象物を中心とする各空間位置に対応するパワースペクトルが得られるようにするのが望ましい。検出手段と処理手段には分析手段を接続して、この分析手段で各空間位置に対応するパワースペクトルを分析することにより対象物の位置を同定する。

蛍光発光の再放射拡散光子密度波を用いた撮像システムの別の実施の形態では、位相を有する複数の光源からなるアレーでソース手段を構成している。この位相を有する複数の光源からなるアレーは、互いに180°位相がずれた少なくとも

(12)

特表平9-504964

二つのレーザーからなるものが望ましく、これにより、打ち消すように干渉しあって振幅ヌルライン(null line)とこのレーザーから等距離隔てたヌルラインを横切るほぼ 180° の位相シフトをもたらす第1波長の拡散光子密度波を生ずる。位相を有する複数の光源からなるアレーでヌルラインを走査することにより、混濁媒体における対象物の画像が処理手段から得られる。

本発明によるシステムと方法とは、人体組織に影響を及ぼす腫瘍やその他の疾患を効率的に撮像できるようにしたものである。また、このシステムは、MRIなどの従来の撮像システムに付随する複雑な機械類を要しないので、従来の撮像システムに比べて構築するにしても非常に経済的なものである。さらに、本発明による方法と装置では撮像に拡散光を用いているから、より信頼性のある腫瘍の画像を医学診断士や臨床医に提供でき、それによりガンの疑いのある腫瘍やその他の組織における不均一性を早期に、かつ、迅速に見つけることができる。このことは、救命上望ましいことであると共に、医療に伴う全体の費用を低減させることになる。

本発明の特徴や目的、利点などは、その好ましい実施の形態についての、添付図面を参照した下記の詳細な説明から当業者には理解されよう。

図面の簡単な説明

図1は、拡散光子密度波での散乱実験を行っている最中での、拡散光を用いた撮像システムの概略図である。

図2は、混濁媒体を伝播する拡散光子密度波の測定輪郭を示した図である。

図3は、混濁媒体を伝播して、二つの混濁媒体の間の界面を横切って屈折する、異なった光拡散係数を有する拡散光子密度波の定位相の測定輪郭を示した図である。

図4は、二つの混濁媒体を区画する円筒界面を横切って屈折した後に混濁媒体を伝播する拡散光子密度波の位相輪郭を示すものであって、レンズ効果が現れているところを示すグラフである。

図5は、蛍光発光性対象物から再放射された拡散光子密度波を撮像する「時分割」システムの概略図を示す。

(13)

特表平9-504964

図6Aは、混濁媒体におけるファイバ点光源により発生した障害物の位相輪郭を示すグラフである。

図6Bは、混濁媒体における球面形シェルに含まれる蛍光染料の吸収及び発光特性を示すグラフである。

図6Cは、光源から混濁媒体へと出射した拡散光子密度波と再放射拡散光子密度波の一定振幅位相の測定輪郭を示すグラフである。

図7は、蛍光発光性対象物から再放射されて拡散光子密度波を撮像する「周波数符号化」システムの概略図を示す。

図8Aと図8Bとは、再放射拡散光子密度波を撮像する「位相を有する複数の光源からなるアレー」走査システムの概略図と、混濁媒体における対象物位置と位相を有する複数の光源からなるアレーに対応するスルラインとを示したグラフである。

好ましい実施形態の詳細な説明

振幅変調がされた光源が混濁媒体に導入されたとき、伝播する変動が、濃い混濁媒体において作られる。生物学的および医学的撮像用途において、人の組織（たとえば腫瘍を含む胸の組織）は、撮像すべき対象物を含むそのような混濁媒体である。本発明によれば、振動する光源は、混濁媒体の中に拡散光子密度波（以下ではDPDWという）を導入する。ここに説明される結果は、後に説明されるいくつかの実験装置に関して達成されたものであるが、当業者が直ちに認識できるように、開示された技法と装置は、混濁媒体である組織における不均一部分として現れる腫瘍または他の病気で侵された人体の組織を撮像するために適用できる。

ここで特許が請求され開示がされた主題の発明者は、DPDWが撮像において少なくとも2つの方法で使用できることを発見した。第1の好ましい実施形態において、DPDWは、混濁媒体の中に導入され、媒体中の対象物を通して屈折され、対象物の周囲で回折される。これにより、歪んだ波面を生じ、この波面を解折すると、DPDWが屈折された対象物の少なくとも位置と寸法に関する有用な情報を生じる。

他の好ましい実施形態では、発明者は以下のことを確定した。すなわち、対象

(14)

特表平9-504964

物に蛍光を導入することにより、再放射されたDPDWにおける光子が、元のDPDWに関してずれた波長で対象物から放射され、次に、再放射されたDPDWが、混濁媒体における蛍光性対象物の少なくとも位置を決定するために解析される。従来の非拡散光撮像技法において、種々の形態の放射に対応する蛍光性染料が腫瘍の中に導入され、これにより、検査される腫瘍の位置、寸法および性質についての情報を生じる。したがって、この実施形態は、腫瘍の撮像に特に有用である。

こうして、混濁媒体における拡散光を用いた腫瘍と対象物の撮像は、将来、診断と治療の目的のために重要で有効な像を形成するであろう。

I. 混濁媒体におけるDPDW伝播の基本理論

混濁媒体における波の伝播の基本的力学は、本発明による撮像をおこなうときに、発明者により探検された。DPDWは、光エネルギーの密度のスカラーの、過剰減衰された、進行波であり、 $D(r, t)$ と表される。DPDWは、どんな媒体をも伝播し、媒体中において、光エネルギー密度 U の輸送は、下記の「拡散方程式」により支配される。

$$\partial U / \partial t = D \nabla^2 U$$

ここに、 D は、媒体の「拡散係数」である。この拡散方程式は、非吸収性媒体について成り立つ。光学的に混濁した媒体のいくつかの例は、マイクロメータの寸法の球体の懸濁液、人体組織、塗料、泡およびイントラリピッド（水、大豆油および卵黄の混合物）を含む。振幅変調光を混濁媒体に導入することは、巨視的にランダムウォークをする個々の光子からなる巨視的な輝度のリップルを生じる。拡散性の系が振動性光源により駆動されるときはいつでも、乱れが生じる。

原点に存在する点光源の存在の下で、無限の、非吸収性の均一な媒体のための解の振動部分は、以下の形をとる。

$$U(r, t) = (A/Dr)(\exp\{-kr\})(\exp\{i(kr - \omega t)\})$$

ここに、 A は、定数であり、 r は、原点からの半径方向の距離であり、 D は、媒体中の光の拡散係数であり、 ω は、光源の振動周波数であり、そして、 $k = (\omega / 2D)^{1/2}$ である。波は非常に早く減衰されるけれども、すべての点において、

(15)

特許平9-504964

よく定義された波長、振幅および位相を有する。興味あるように、波長は、 D または ω を変更することにより変えられる。

吸収が存在するとき、方程式(1)に対して同様な解が得られるが、しかし、波ベクトル k の実数部分と虚数部分とは、異なっており、サンプルの吸収長（ならびに、逆散乱因子のための光子のランダムウォーク行程）に明示的に依存する。巨視的変動は、ヘルムホルツ方程式に従い、したがって、通常の電磁放射に通常関連する多くの性質を有する。こうして、DPDWは、媒体を伝播する通常の電磁放射と同様な、屈折、回折および干渉の性質を備える。本発明の技法によってDPDWと媒体中の物体との干渉の結果として生じるエネルギー等高線 (contour) (複数) を調べることにより、対象物は、有用な医療データを得るために撮像できる。

II. 屈折されたDPDWを用いた撮像

好ましい実施形態において、混濁媒体の中の対象物を撮像する装置は、図式的に図1に示される。対象物10は、医療目的のために特徴づけられなければならない腫瘍などのより小さな対象物を含んでもよい。実験の目的のために、撮像される濃い混濁媒体は、イントラリピッド、すなわち、約 $0.4 \mu\text{m}$ の平均直径を有するが、比較的広範囲の寸法（すなわち、約 $0.1 \sim 1.1 \mu\text{m}$ ）を有する粒子の多重分散懸濁液である。イントラリピッドの溶液濃度を変えることにより、媒体の光拡散係数 D を変えることが可能である。光子の平均自由行程 l^* は、0.5% の濃度の溶液で約 0.2 cm であった。

イントラリピッドにおけるより小さな対象物の撮像をおこなうため、大きな魚タンク ($30 \text{ cm} \times 30 \text{ cm} \times 60 \text{ cm}$) がこの材料で満たされる。吸収が非常に小さいとき、イントラリピッド中の懸濁液は希薄であり、したがって、拡散係数は、イントラリピッドの濃度に反比例する。

好ましい実施形態では、光源ファイバ30と検出器ファイバ40（ともに約 4 mm の直径）は、対象物10の近くに置かれる。光源の光30は、好ましくは、 816 nm で動作する 3 mW のダイオードレーザー35から得られる。このダイオードレーザー35は、ドライバ50により 200 MHz で振幅変調がされ、

(16)

特表平9-504964

光源ファイバ30の位置は固定される。検出器ファイバ40は、対象物10の近傍を検知し、さらに、その他端で光増管60に結合される。位相と振幅の測定を助けるために、ドライバーからの参照信号と検知された信号の両者が、第2の発信器70を用いて70200・025MHzへヘテロダインを行うことにより25kHzに低く変換される。ミキサ80は、好ましくは、これらの周波数を結合して25kHzの信号を作る。この低周波信号は、次に、ロックインアンプ90を用いて測定される。

より好ましい実施形態において、検知された光の位相シフト（およびac強度）は、0.5cm平方の平面グリッド上の各点で、試料じゅうで、光源30に関して測定される。次に、一定位相の等高線が、グリッドデークの線形補間により決定される。図1に示される装置の感度は、約 10^3 である。信号振幅は、1波長で $>e^{-2}$ だけ減衰するので、装置の範囲は、1波長よりわずかに長くに制限される。しかし、本装置を用いてDPDWの本質的物理的現象を対象物10をとおして明らかに区別できる。

図1の装置を用いて撮像をすることにより得られる結果は、「拡散の屈折率」がDPDWに存在すること、および、隣接する混濁媒体の光子拡散係数(D)を制御することにより拡散の屈折率を操作できることを示す。脳、心臓、腎臓などの自然の曲率が、脳の灰色物質・白色物質の転移におけるような散乱と吸収の変化とともに、拡散光子の軌道の大きな変化を生じるような生物の系において、このことはかなり重要である。

図2は、約0.5%の濃度の均一な混濁媒体についての結果を示す。一定位相の等高線（複数）は、光源の周囲で20°の間隔で示される。この等高線は、ほぼ円状であり、したがって、それらの半径は、光源30に戻って補間できる。図2の挿入図において、位相シフトと量 $|n(r)| \cos(\phi(r))|$ は、光源からの半径方向の距離の関数として図示される。これらの測定から、次のことが決定できる。DPDWの波長は11.2cmであり、光子の輸送の平均自由行程は約0.2cmであり、光子の吸収長さは、22℃で約0.5%のイントラリビッド中で約5.2cmである。この場合、光子の吸収は、ほぼ全体に水に帰することができる。

(17)

特表平9-504964

図3と図4を参照して、DPDWの屈折は、次の3つの方法で示される。(1)平面状のアクリルの仕切り、または、(2)円筒状のアクリルの仕切りが、境界のシミュレーションのためにタンクの中に置かれるとき、および、(3)媒体が均一であるように仕切りが設けられないとき。図3において、一定位相の等高線(複数)は、ほぼ 20° ごとに存在する。平面状の境界45が導入されるとき、下側の媒体55は、約1.0%の濃度 c_1 と、光拡散係数 D_1 とを有する。上側の媒体65は、約0.25%の濃度 c_2 と、光拡散係数 D_2 とを有する。 y 軸で4 cmの位置に示される境界45の下の等高線は、屈折のない均一な媒体の等高線である。これらの等高線は、仕切りが導入される前に得られる。境界45の上の等高線は、より低濃度の媒体の中に輸送されるDPDWから得られる。

理論の予想では、より薄い媒体における波長 λ_0 が14.8 cmであり、入射媒体におけるDPDWの波長 λ_1 (8.17 cm)より大きい。2つの波長の比は、2つの媒体の拡散の屈折率の比に等しい。予想によれば、 $\lambda_0 = \lambda_1 (D_1/D_2)^{-1/2} \sim \lambda_1 (c_1/c_2)^{-1/2}$ である。

また、理論の予想によれば、見かけの光源の位置 S_1 は、実際の光源の位置 $S_0 = 4.0 \pm 0.2$ cmから、因子 $\lambda_1/\lambda_0 = 0.55$ だけずれるべきである。これは、図3のデータから証明可能である。なぜなら、全部の等高線の図から半径を用いて、見かけの光源の位置は、 4.0 ± 0.2 cmから 2.0 ± 0.25 cmへ移動されるからである。

本発明によれば、図3は、DPDWに対するシュネルの法則を明示的に示す。これは、光線を、 S_0 から境界45の点Aへ、次に、上側媒体65へたどることにより理解できる。下側媒体55における光線は、表面への法線に対して角 $\theta_1 = 14^\circ$ をなす。上側の光線は、見かけの光源位置 S_1 から境界45の点Aを通り、境界の上の媒体65へ、標準の方法で構成される。上側の光線は、より薄い媒体55における円状波面に垂直であり、境界の法線に対し角 $\theta_2 = 26.6^\circ$ をなす。したがって、 $\sin \theta_1 / \sin \theta_2 = 0.45 \approx \lambda_1 / \lambda_0$ であることが、グラフから分かる。このため、シュネルの法則は、境界45を越えてのDPDWの伝播を正確に記述する。

(18)

特表平9-504964

また、本発明者が測定したように、2つの混濁媒体を分離する円状境界（図4において75で一般的に示される）を用いることにより、光学における単純なレンズとのアナロジーで、DPDWの曲率に変化できる。図4を参照して、2個の半無限媒体は、曲がった境界75により分離され、右側の媒体55は、濃度がより高い。透過される波の一定位相の等高線は、より短い波長を示し、境界の右の方へ撮像点へ明らかに収束していく。左側の媒体65（ λ_1 ）は、約0.1%のイントラリビッドの濃度を有し、右側の媒体55（ λ_2 ）は、約1.6%のイントラリビッドの濃度を有する。

波長の比は、 $\lambda_2/\lambda_1 = 3.8 \pm 0.3$ であると測定される。曲がった表面75は、半径 $R = 9.0 \pm 0.4$ cmを有する。光源30の位置は、 $S_0 = 9.4 \pm 0.3$ cmである。撮像位置は、 $S_1 = 1.2 \pm 0.2$ cmであると決定される。この結果は、球面屈折波により撮像するための幾何光学からの周知の近軸の結果といくらかずれている。差は、第1に、球面収差の結果である。しかし、本発明により、波面の曲率は、円状の境界75を通った後で逆にされる。

図1に示した装置から得られた、図2、図3および図4に示される結果は、濃いランダムな媒体において拡散光の輸送について実質的な制御を及ぼすことが可能であることを示す。発明者が明らかに示したように、そのような媒体の中でのDPDWの屈折率は媒体の中での光子拡散係数すなわち光子のランダムウォーク行程に依存する。このことは、DPDWを調べることにより媒体中の不均一部分の撮像を可能にする。この結果は、従来は達成されることがなかった。

方程式(1)を導くときに、フィックの法則の微分と光子束保存則とを用いたことに留意すべきである。DPDWの散乱と回折屈折を調べることによる撮像の好ましい実施形態では、DPDWの吸収の効果は、無視でき、そして、光が1つのランダムウォーク行程を過るのに要する時間は、変調期間よりずっと短いと仮定できる。この場合、光子エネルギー密度 U 、 (r) の振動部分はヘルムホルツの方程式、すなわち、 $(\Delta^2 + k^2) U(r) = 0$ 、に従う。通常の光現象に比較して、DPDW伝播の唯一の重要な違いは、 $k^2 = i(\omega/D)$ 、したがって、 k が複素数であることである。

(19)

特表平9-504964

方程式(1)における $U_{sc}(r, t)$ の空間部分は、単に、ヘルムホルツ方程式の適当な k を用いたグリーン関数解である。したがって、ヘルムホルツ方程式の解に適用できる基本的定理のいくつかは、混濁媒体におけるDPDW伝播に適用できる。たとえば、キルヒホッフ積分は、グリーン関数解を用いるこれらの波のために構成できる。このことは、この部分IIにおいて議論された「回折する」開口から種々の距離での波の振幅と位相とを計算するための公式的方法を提供する。キルヒホッフ積分が基本的ホイヘンス・フレネル原理を具体化する程度に、減衰された球面の点光源(複数)から生じる散乱表面の異なった要素(element)からの寄与が観察される。また、このことは、標準の光学的媒体において伝播する光の場合におけるように、DPDWのピント合わせが回折により同じ制限を有することを意味する。したがって、組織における腫瘍状の不均一部分の撮像は、組織に入射するDPDWの屈折、回折および散乱の性質を調べることにより、本発明により達成できる。

III. 再放射されたDPDWを調べることによる像形成

また、ここに特許が請求され開示された主題の発明者は、混濁媒体における蛍光性不均一部分から再放射されるDPDWを調べることで媒体における不均一部分の撮像方法を提供することを発見した。人体において生じる多くの種類の腫瘍は、DPDWで照射された後で蛍光を生じ得る不均一部分からなり、したがって、発明者は、再照射されたDPDWが腫瘍の位置を見いだす優れた手段であることを確定した。

再放射されたDPDWを観察し対象物を撮像するため、モデルの生物学的材料であるイントラリピッドが使用される。振幅変調がされた200MHzまたは50MHzのレーザダイオード(約3mW、780nm)は、光ファイバで媒体の中に結合され、他の光ファイバが、媒体の中での位置の関数として拡散光子を検出するために使用される。前に議論した標準のヘテロダイン技法を用いて、媒体の中でのDPDWの位相と振幅が観察できる。

図5は、再放射されたDPDWを検出することによる、混濁媒体における不均一部分の像を形成するための好ましい装置を図式的に示す。100で示される吸

(20)

特表平9-504964

取体／放射体は、好ましくは、肝臓機能を試験するため被験者において通常使用される濃度の約1/10より低い0.4 mg/L インドシアニグリーン染料の濃度のイントラリピッドで満たされたシェルからなる。この実施形態では、多重光源110と単独検出器120は、蛍光性対象物100の中心を決定するために使用される。

コンピュータのプロセッサ130は、好ましくは、各光源110の連続的起動を制御するスイッチ140に制御信号を出力する。最も好ましくは光増倍管からなる検出器150は、検出器のファイバ120とコンピュータのプロセッサ130との間に接続される。他の好ましい実施形態では、検出器は、高電圧電源を備えたハママツ社のR928またはR1645 uの光増倍管である。この電源は、コンピュータのプロセッサ130が検出器の光ファイバ120から受け取ったデータを処理できるような十分な利得をコンピュータに保証する。表示装置160（好ましくはCRTスクリーン）は、コンピュータプロセッサ130とインターフェースを介して接続され、対象物100の像170を出力する。

像170を得るために、蛍光発光性対象物100は、DPDWの多重光源110で照射される。好ましくは、次に、再放射された光の振幅（または位相）が測定される。光源*i*からのみ生じる部分的振幅は、*i*番目の光源・対象物の分離、対象物100の中における染料の量子効率、および、対象物100と検出器120との分離に依存する。したがって、

$$|U_i| \propto \xi \frac{\exp(-k|\vec{r}_i - \vec{r}_0|)}{|\vec{r}_i - \vec{r}_0|} \frac{\exp(-k'|\vec{r}_0 - \vec{r}_d|)}{|\vec{r}_0 - \vec{r}_d|} \quad (2)$$

ここに、 ξ は、染料の量子効率であり、 \vec{r}_i は、*i*番目の光源の位置であり、 \vec{r}_0 は、対象物の中心の位置であり、 \vec{r}_d は、検出器の位置であり、 k (k') は、7

80 nm (830 nm) でのDPDWの波ベクトルの強度である。

個々の光源110は別々に起動され停止され、各対象物の分離のための再放射された振幅が測定される。光源の位置 \vec{r}_i と検出器の位置 \vec{r}_d とは既知であるので、

(21)

特表平9-504964

測定される比 $|U_{11}|/|U_{21}|$ との最も良い一致を与える \bar{A} の値を見いだすこ

とにより、対象物の位置を推定できる。一般に、3個の光源110が、2次元で対象物の位置を決定するために必要である。しかし、より好ましくは、像形成システムの信号/雑音比を改善するため、4個以上の光源を用いる。図5に示すように4個の光源110を用いて、1cmの球状対象物100の中心を0.4cm以内に位置を定めることが可能である。この2次元の位置決定は、当業者に認識されるように、容易に3次元に拡張できる。

図6Aを参照して、システムの原点に置いたファイバの点光源により作られる乱れの一定位相の等高線（複数）が示される。より好ましい実施形態では、吸収性染料インドシアニングリーンで球状ガラスシェルを満たし、次に、イントラリビッド溶液内でDPDWで球を照射することにより、再放射されたDPDWが得られる。好ましくは、染料は、780nmの光源の波長で放射を吸収し、その後すぐに赤にシフトしたエネルギー830nmで光子を再放射するように、選択される。染料が、光源の5nsecに比べて1nsecより短い寿命を有するので、再放射されたエネルギーは、赤にシフトしたエネルギーでのDPDWの形態である。

染料の吸収と放射の特性は、図6Bに示され、ここに、挿入部は染料材料の化学式である。障害物を囲むイントラリビッド溶液は、約18cmの光源拡散光子密度波の波長を与える0.1%の濃度を有する。原点での点光源は、入射DPDWを発生する。障害物が存在するときの入射波の一定強度の等高線が、図6Cに示される（破線）。より好ましい実施形態において、830nmに中心を有する2個のスペクトルフィルター（ショット社のガラスフィルターRG830）が、入射するDPDWと再放射されるDPDWとの分離を可能にするために備えられる。

図6Cにおいて、830nmでの測定された波の一定強度の等高線（複数）が、実線で示され、780nmでの測定された入射振幅等高線（複数）が破線で示される。破線は、再放射された波のDPDWの性質を示す。再放射された波は、吸収性対象物の中から生じる。等高線からわかるように、830nmでのDPDW

(22)

特表平9-504964

W

の波長は、780 nmでのDPDWの波長よりいくらか長い。これは、イントラリビッドにおける830 nmでの光のための比較的大きな拡散係数の関数である。こうして、1種のDPDWの蛍光が生じ、不均一部分は、2次DPDWの光源に変換される。

図5により示される再放射されるDPDWを用いた撮像のための「時分割装置」に対する別の実施形態は、図7に示される「周波数で符号化される装置」である。この実施形態において、各光源120は、わずかに異なった変調周波数 f_i （すなわち $f_i = 200 \cdot 00 + k \cdot 01$ ）MHzにより変調され、すべての時間にわたって保持される。この方法において、変調パワースペクトルは、試料中の各空間的位置に関連される。スペクトルアナライザ180を用いて変調周波数の関数として再放射された光のパワースペクトルを測定することにより、対象物100の位置は、図5の装置に関して先に説明したのと本質的に同じ解析を用いて決定できる。この種の撮像は、対象物により放出される周波数スペクトルが対象物の空間的位置に変換される点で、MRIに似ている。

DPDWを再放射する蛍光性対象物を撮像する第3の別の実施形態は、図8Aと図8Bに示される。図8Aと図8Bの装置は、走査するための、位相を有する（phased）アレイ190と単独の検知器200を用いるので、図5と図7にそれぞれ示された時分割装置と周波数符号化装置と定性的に異なっている。好ましくは、位相を有するアレイ190は、相互に実質的に180°位相が異なる2個の光源85と95からなり、これらの光源85と95は、DPDWを放射し、DPDWは打ち消すように干渉して、「ヌル(null)ライン」（図に210と示される）と呼ぶ、点の集まりを表す曲線を越えるときの0の振幅と、鋭い180°の位相シフトとを生じる。

このヌルライン210上に検出器200を置き、ヌルライン210の一方の側から他方の側へ吸収性対象物220を移動することにより、対象物220は、最も近い光源からの光を優先的に吸収し、したがってヌルラインを歪ませる。吸収体220がまた再放射体であるとき、相補的效果が得られる。すなわち、対象物

は、最も近い光源から得られる光をさらに再放射する。阿測定において、吸収体

が元の乱されないヌルライン210を越えるとき、検出されるDPDWの位相は、 180° のシフトをうける。これらの効果は、図8Aのグラフにより示される。再放射される光は、入射光より鋭い位相転移を示し、入射光より深い振幅0を示し、再放射された波は、先に議論したように、相補的变化を示す。

興味あることに、図8Aの実施形態において、再放射された光の位相シフトは、検出器の位置によらず、常に同じである。こうして、吸収体220と検出器200を静止して保持することが可能であり、本質的に同じ結果を生じるヌルライン210を走査することが可能である。ヌルライン210の走査は、2個の光源85と95をとともに機械的に移動することにより達成できる。

図8Bを参照して、この効果は、再放射される光について示される。再放射体220とヌルライン210の位置での鋭い位相シフトが検出される。入射光の位相転移は、検出器200の位置の近くで起こる。時間の関数としてのヌルライン210の位置の知識を用いて、再放射体の1次元での位置決定が達成できる。3つの走査を3つの直交軸で行うことにより、3次元での位置決定が達成できる。図8Aと図8Bの位相を有するアレイの装置は、製作し使用するのが簡単であることが考察される。さらに、ここに説明した撮像装置は、現在使用されている他の撮像装置(MRIシステム、PETシステム、CATスキャナなど)よりも製作するのがさらにかなり経済的である。

したがって、DPDWを用いる混濁媒体における不均一部分の撮像は、ここに説明された方法と装置を用いて可能であり実用的である。その中に見いだされた不均一部分によるDPDWの散乱と歪みを調べることにより、不均一部分の位置が決定され、臨床目的のため決定されるべき不均一部分の寸法が見い出される。代わりの方法では、蛍光性の不均一部分が、そこから放出される再放射されたDPDWを解析することにより調べることができる。また、本発明により、対象物を撮像するため不均一部分の屈折、回折、散乱および蛍光の性質を調べる2重技法を組み合わせることが可能である。

本発明の技法と装置は、人の組織における腫瘍を撮像し位置を決定し寸法を求

(24)

特表平9-504964

めるための特に強力な臨床器具を提供する。さらに、ここに特許を請求され開示

される方法と装置は、臨床診断のための経済的であつ効率的な撮像器具であることがわかる。

施

こうして、拡散光を用いて対象物を撮像するための方法と装置の好ましい実施形態が本発明により提供される。好ましい実施形態がここに説明されたが、当業者に認識されるように、変形は発明の真の精神と範囲の中で可能である。添付された請求の範囲はすべてのそのような変形を含むことを意図する。

(25) 特許 9-50496

【図 1】

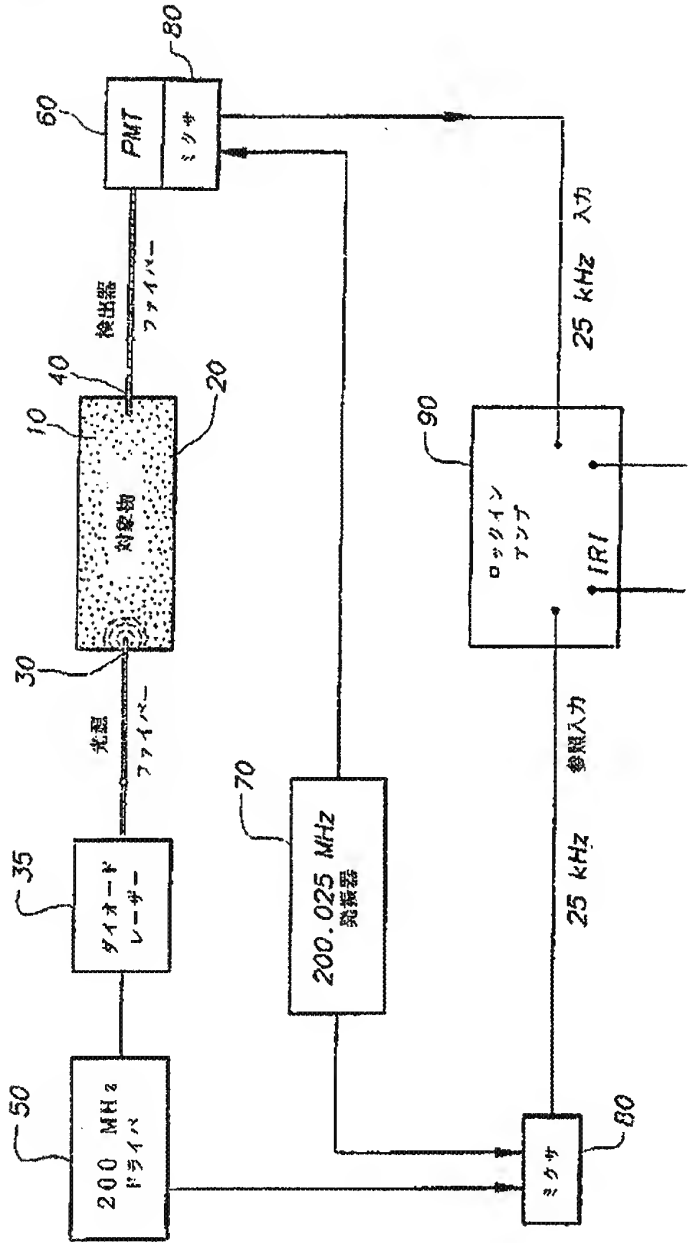


FIG. 1

(26)

特表平9-504964

【図2】

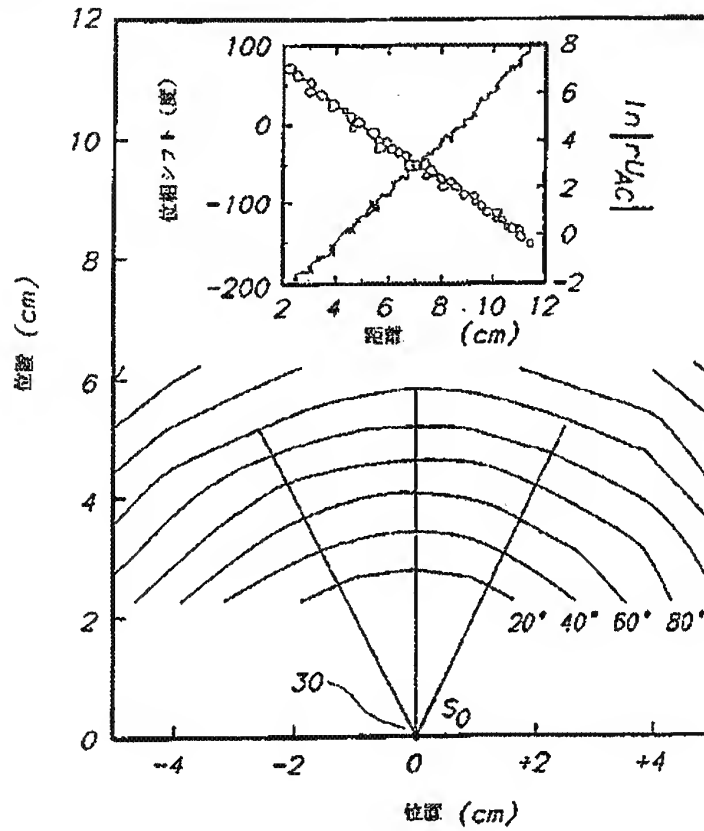


FIG. 2

(27)

特許第 9-50496 号

【図 3】

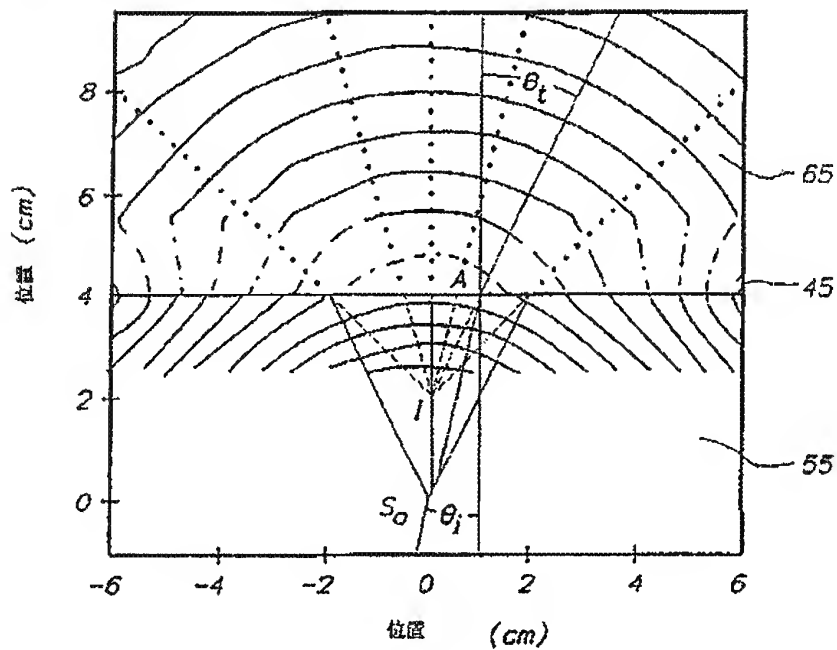


FIG. 3

(23)

特許平9-504964

【図4】

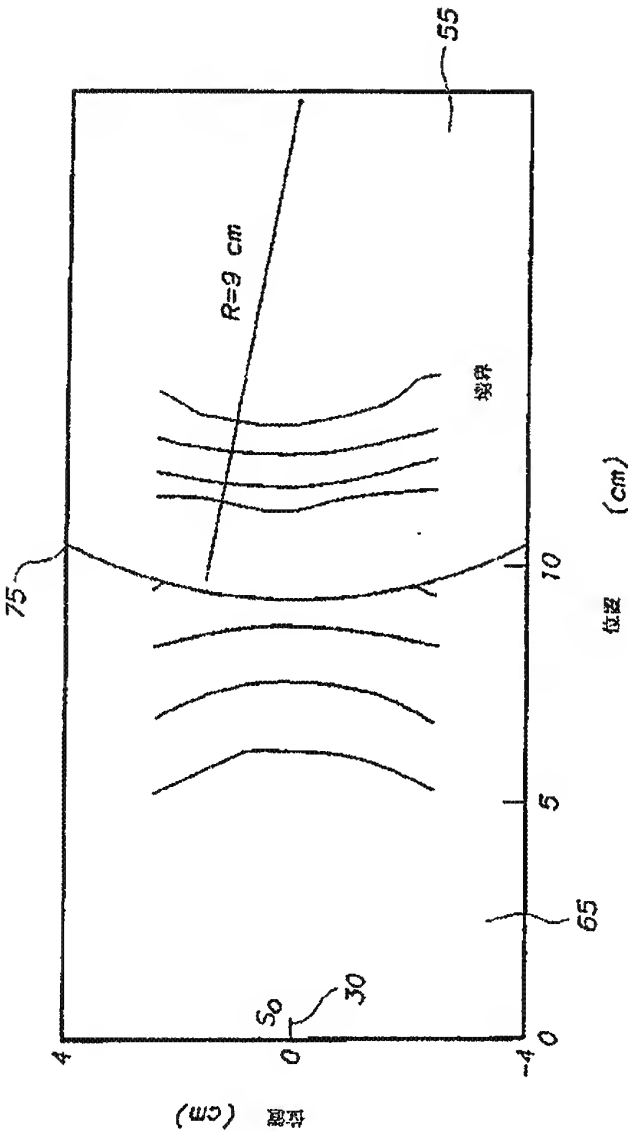


FIG.

(29)

特表平9-504964

【図5】

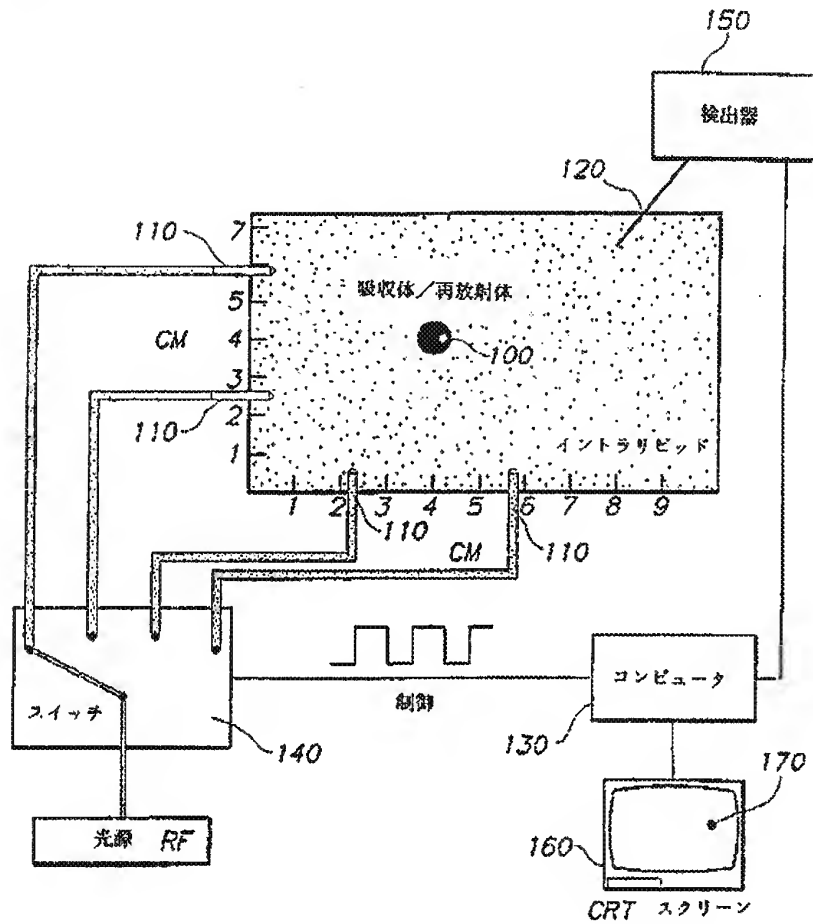


FIG. 5

(30)

特許 9-50496

【図 6】

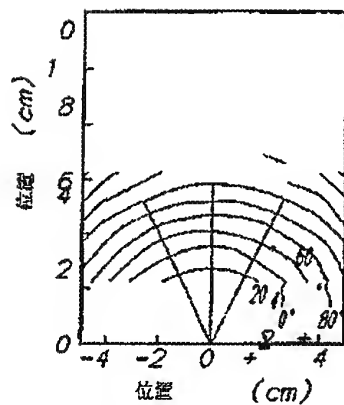


FIG. 6A

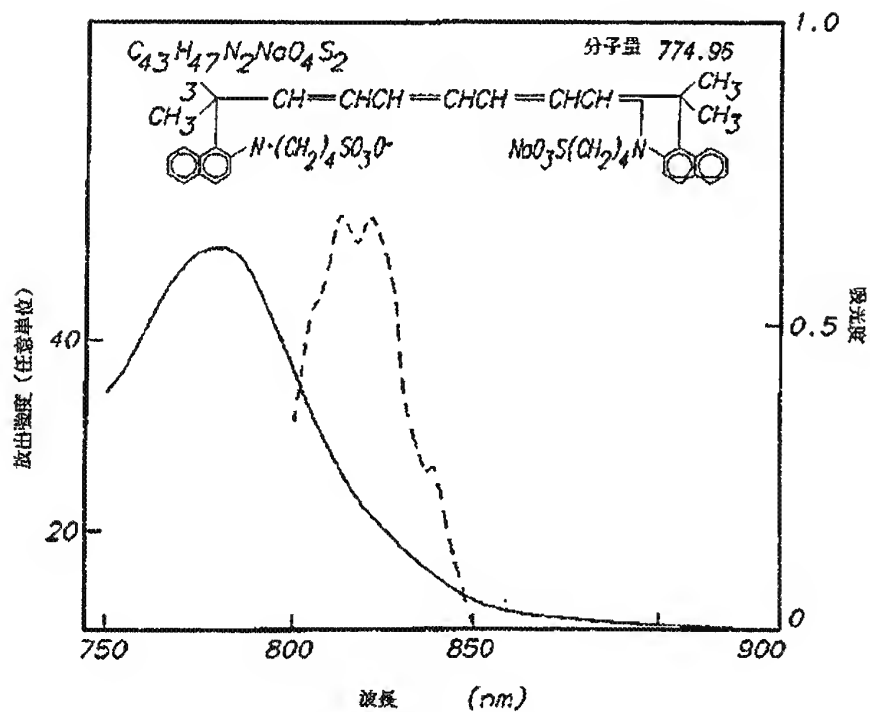


FIG. 6B

(31)

特表平9-504964

【図6】

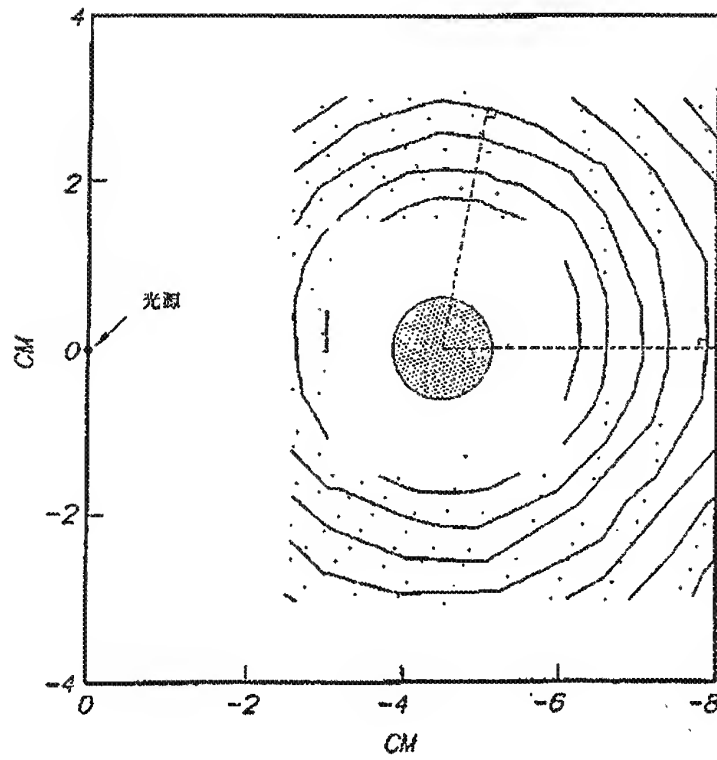
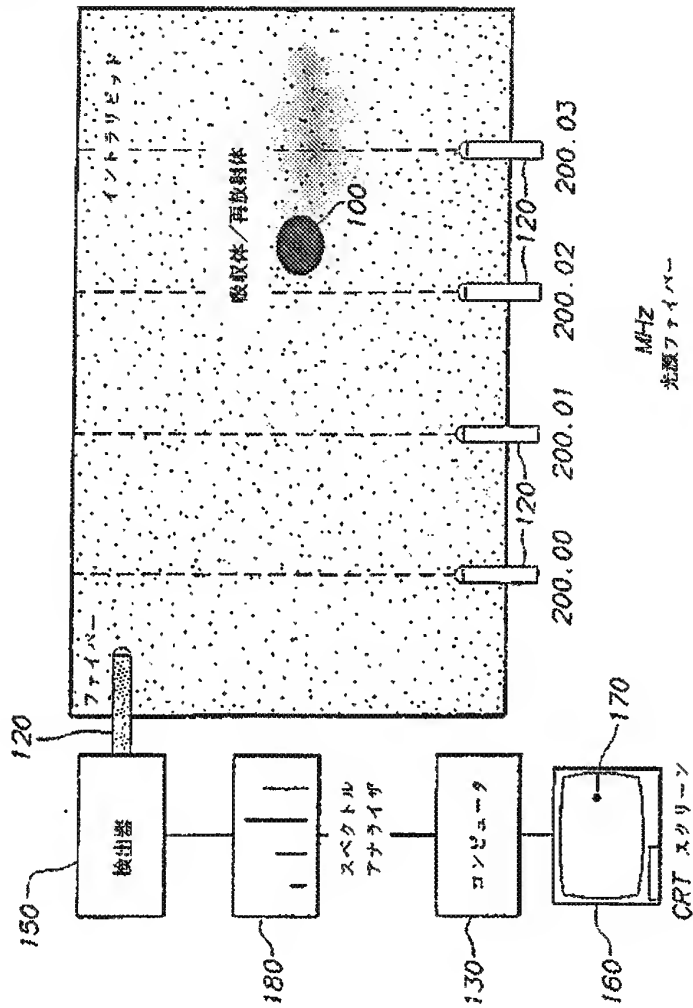


FIG. 6C

特表平 9-5 (496)

[7]



2. G. I.

(33)

特表平9-504964

【図8】

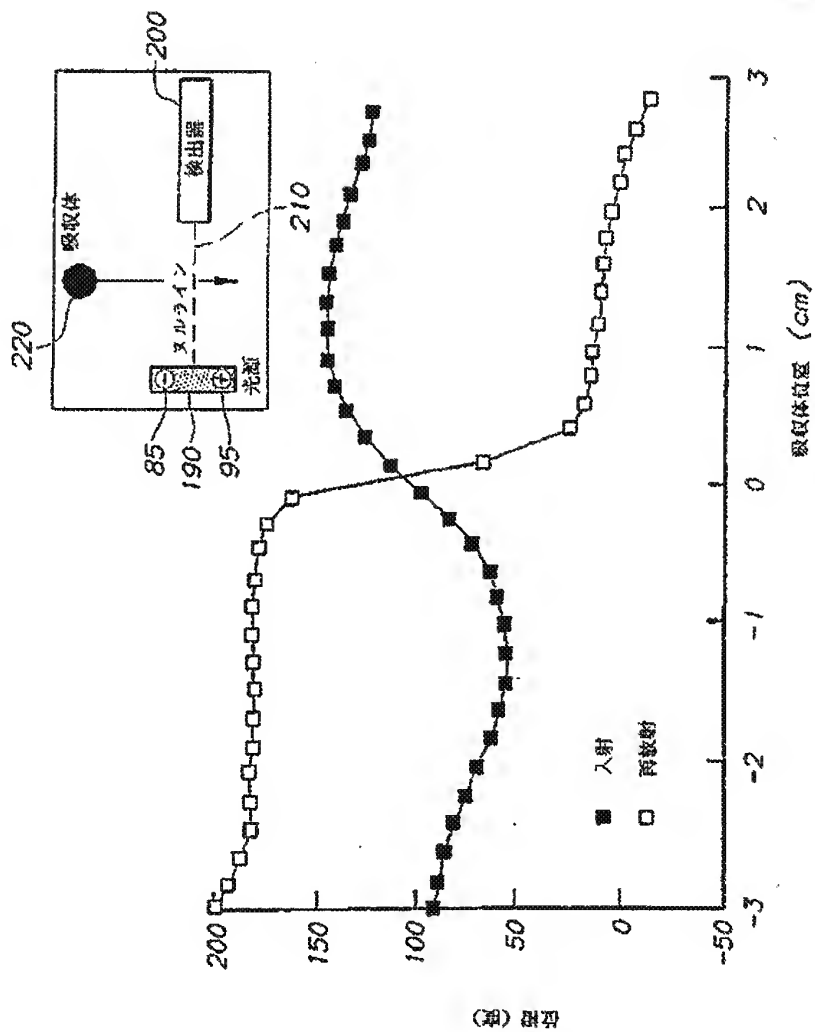


FIG. 8A

(34)

特表平9-504964

【図8】

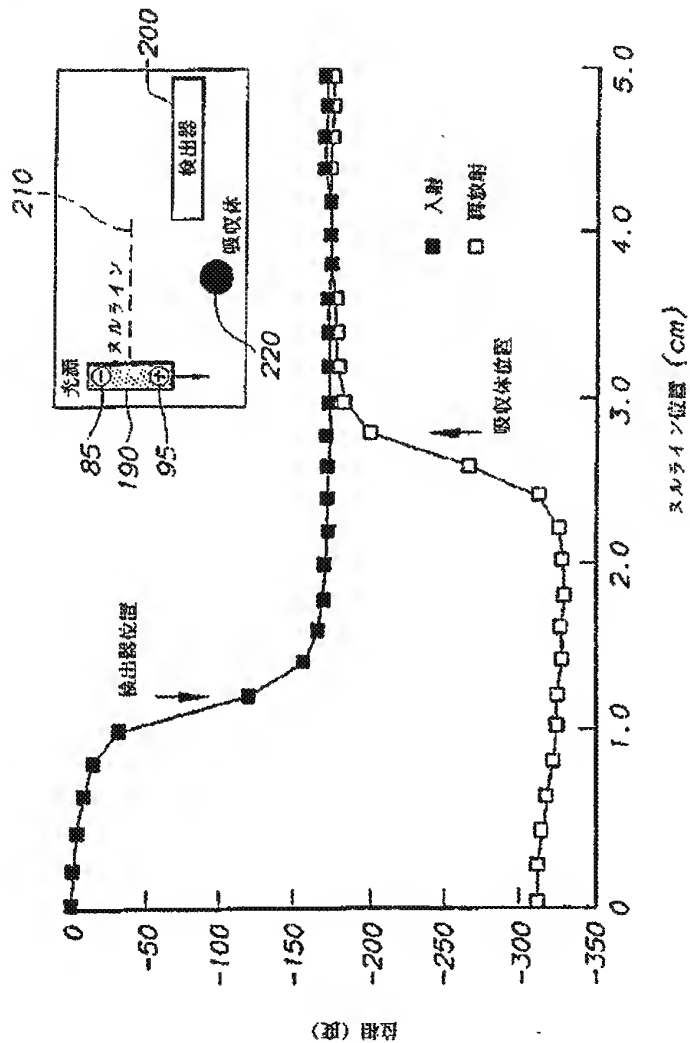


FIG. 8B

(35)

特表平9-504964

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US94/12486
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(6) : G01S 17/10, 17/52; G01N 21/66 US CL : 356/375; 250/458.1 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 356/375; 250/458.1; 459.1; 461.1 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X .. A	JP, A, 62-124443 (HAMAMATSU PHOTONICS KK) 05 JUNE 1987, constitution, Figs. 1 & 5(B).	1, 17, 40, 44 ----- 2-13, 18-23, 25-32, 36-38, 41-41, 45, 46
A	US, A, 5,070,455 (SINGER et al.) 03 DECEMBER 1991.	2, 18
A	US, A, 5,022,757 (MODELL) 11 JUNE 1991.	6-13, 21-23, 25-32, 36-38
A	US, A, 3,700,801 (DOUGHERTY) 24 OCTOBER 1972.	3, 19, 41, 45
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier documents published on or after the international filing date "L" documents which may share claims or priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or other communication "P" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later documents published after the international filing date, its priority date and not in conflict with the application but cited to undermine the principle or thereby modifying the invention "X" documents of particular relevance; the claimed invention appears to be considered prior art; cannot be considered to involve an inventive step when the documents are taken alone "Y" documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other cited documents; such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" documents member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 JANUARY 1993		Date of mailing of the international search report JAN 19 1993
Name and mailing address of the ISA/US Consulting of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer CONSTANTINE HANNAHER Telephone No. (703) 308-4850

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

(36)

特表平9-504964

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US94/12466

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Please See Extra Sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-13, 17-23, 25-32, 36-38, 40-46
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet)(July 1992)*

(37)

特表平 9 - 5 0 4 9 6 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US94/12486

BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION WAS LACKING

This ISA found multiple inventions as follows:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I, claim(s) 1-5, 17-20 and 40-46, drawn to systems and methods for determining the position of an object.

Group II, claim(s) 6-13, 21-23, 25-32 and 36-38, drawn to systems and methods for determining the position of a fluorescent object.

Group III, claim(s) 14-16, 24, 33-35 and 39, drawn to systems and methods for determining the position of a fluorescent object using sources of phased-array lasers.

The inventions listed as Groups I, II and III do not relate to a single inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the fluorescence of the object in Group II is a special technical feature not found in Group I, the phased-array source in Group III is a special technical feature not found in either Group I or Group II; there is no special technical feature common to all the claims.

(38)

特表平9-504964

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, MW, SD, SZ), AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, C N, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, N L, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN

(72)発明者 チャンス、ブリットン

アメリカ合衆国 19104 ペンシルベニア、
フィラデルフィア、バイン・ストリート
4014番

(72)発明者 ボーズ、デイビッド・エイ

アメリカ合衆国 19143 ペンシルベニア、
フィラデルフィア、サウス・フォーティエ
イス・ストリート 816番

(72)発明者 オレーリオ、マウレーン

アメリカ合衆国 19104 ペンシルベニア、
フィラデルフィア、ホルティモア・アベニ
ュー 4217番